

Bejelentés ügyszám: 860935 Bejelentés napja: 19860102
Közzétételi szám: 42938 Közzététel napja: 19870928
Lajstromszám: 196303 Megadás meghírdetése: 19881128
Elsőbbségi adatok: WO8600001 - 19860102, GB8501015 - 19850116
NSZO: A61K-009/72; A61K-009/12; A61K-047/00

Magyar cím:

Eljárás klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagot tartalmazó aeroszolos
gyógyszerkészítmények előállítására

Angol cím:

PROCESS FOR PRODUCTION OF AEROSOL MEDICAL PREPARATIVES CONTAINING AS
BLASTING MATERIAL CHLOR-FLUOR HYDROCARBON

Bejelentő:

Riker Laboratories Inc., Northridge, California, US

Feltaláló:

Jinks, Philip Anthon, Leicestershire, Mountsorral, GB
Bell, Alexander, Nottinghamshire, Beeston, GB
Fischer, Franz Xaver, Riehen, CH

Kivonat:

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a
klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok
oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100
tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01-20 tömegrész glicerín-
foszfátid jelenlétében homogenizálják.

BEST AVAILABLE COPY

(19) HU

HAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

7720126 7

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

196 303 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
A 61 K 9/12;
A 61 K 9/72;
A 61 K 47/00

(21) (935/86)

(22) A bejelentés napja: 86. 01. 02.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) GB

(32) 85. 01. 16.

(31) (8501015)

(86) Nemzetközi bejelentés szám: PCT (GB 86) 00001

(87) Nemzetközi közzétételi szám: W 086/04233

(41) (42) Közzététel napja: 87. 09. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 03. 30.

Feltaláló(k): (72)

Jinks, Philip Anthony, Mountsorrel, Leicestershire; Bell, Alexander, Beeston, Nottinghamshire, GB; Fischer, Franz Xaver, Riehen, CH

Szabadalmas: (73)

Riker Laboratories, Northridge, US

(54) ELJÁRÁS KLÓR-FLUOR-SZÉNHIIDRÓGÉN HAJTÓANYAGOT TARTALMAZÓ AEROSZOLOS
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01 – 20 tömegrész glicerín-foszfátid jelenlétében homogenizálják.

ta, 17,21 - trihidrox - 16beta - metil - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion) és dipropionát származéka, beta-methason (9 - fluor - 11beta, 17,21 - trihidrox - 16beta - metil - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion) és dipropionát, acetát, valerát, fumarát származéka, továbbá például a salbutamol bázis (alfa¹ - /(terc - butil - amino) - metil/ - 4 - hidrox - m - silén - alfa, alfa² - diol), az atropin bázis (endo(+)) - alfa - (hidrox - metil) - benzol - ecetsav - 8 - metil - 8 - aza - biciklo(3,2,1)okt - 3 - il - észter), prednison (11beta, 17,21 - trihidrox - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion), formoterol bázis (2 - hidrox - 5 - /(1R,F) - 1 - hidrox - 2 - 991R,F) - 2 - (p-metoxi - fenil) - 1 - metil - etil) - amino) - etil/ - formanilid), fumarát és hemiszulfát.

Felhasználhatók még továbbá az alábbi hatóanyagok is: Anoretic-félék, például benzofertamin-hidroklorid, klór-fentermin-hidroklorid, antidepressziós hatóanyagok, például amitriptilin-hidroklorid, imipramin-hidroklorid, antihipertenzív hatóanyagok, például clonidin-hidroklorid, antineoplasztikus hatóanyagok, például actinomycin C, paraszimpatolitikus hatóanyagok, például atropin bázis, dopaminerg hatóanyagok, például bromocriptin-mezilát, narkotikus analgetikusok, például buprenorpin-hidroklorid, beta-receptor-blokkolók, például propranolol (1 - (izopropil - amino) - 3 - (1 - naftil - oxo) - 2 - propanol) - hidroklorid, Corticosteroidok, például laticorton, hidrocortison (11beta, 17,21 - trihidrox - prena - 4 - én - 3,20 - dion), fluoricolon-acetonid (6alfa, 9 - difluor - 11beta, 21 - dihidrox - 16alfa, 17 - (1 - metil - etilidén) - bisz(oxi) - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion), triamcilon acetonid (9 - fluor - 11beta, 21 - dihidrox - 16alfa, 17 - /1 - metil - etilidén - bisz(oxi)/ - prena - 1,4 - dién - 3,20 - dion), prosztata-glandinok, például dinoproszt trometanol, szimpatomimetikus hatóanyagok, például xilometazolin (2 - /4 - (1,1 - dimetil - etil) - 2,6 - dimetil - fenil) - metil) - 4,5 - dihidro - 1H - imidazol) - hidroklorid, minor trankvillánsok, például diazepam (7 - klór - 1,3 - dihidro - 1 - metil - 5 - fenil - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), lorazepam (7 - klór - 5 - (o - klór - fenil) - 1,3 - dihidro - 3 - hidrox - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), vitaminok, például folsav, nikotinamid, bronchodilatátorok, például clenbuterol-hidroklorid, bitolterol-mezilát (4 - /2 - (terc - butil - amino) - 1 - hidrox - etil/ - o - fenilén - di(p - toluát) - metán - szulfonát), szexuálhormonok, például etinilösztadiol, levonorgestrel.

A hatóanyag/glicerín-foszfátid/társoldószer (ha szükséges)/klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyag arány különböző körülményektől függ:

1. a végső készítményben megkívánt hatóanyag-koncentrációtól,

2. a glicerín-foszfátid oldhatóságától az adott hajtóanyag-keverékben,

3. a spray-készítményből távozó szemcsék részecskeméretétől, valamint párolgási tulajdonságaitól (inhalációs készítmény esetén a glicerín-foszfátid és Propellent 11 mennyiségét a lehető legkisebb értéken kell tartani. Amennyiben ezek az optimálisnál nagyobb mennyiségben vannak jelen, megnő a távozó és kipermetezett szemcsék mérete a készítmény kisebb illékonyága következtében,

4. a hatóanyag hajtóanyagban vagy a hajtóanyag/társoldószer rendszerben való oldhatóságától

A találmány szerinti eljárásnál előállított készítményeknél például a következő hajtóanyagokat alkalmazhatjuk:

	Propellent 11	(triklór-monofluor-metán)
	Propellent 12	(diklór-difluor-metán)
	Propellent 13	(monoklór-trifluor-metán)
	Propellent 21	(diklór-monofluor-metán)
	Propellent 22	(mono-difluor-metán)
	Propellent 113	(triklór-trifluor-etán)
10	Propellent 114	(diklór-tetrafluor-etán)
	Propellent 115	(monoklór-pentafluor-etán)
	Propellent 500	(73,8 % diklór-difluor-metán és 26,2 % 1,1-difluor-etán azeotrop keveréke).

15 A találmány szerinti eljárással nyert készítmények a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagok mellett más hajtóanyagot is tartalmazhatnak, így például dimetil-étert (DME).

20 A találmány szerinti eljárással előállított készítmények összetétele például az alábbi:

hatóanyag/glicerín-foszfátid = 1 - 500 : 100,

glicerín-foszfátid/hajtóanyag = 0,01 - 20 : 100.

Sok hatóanyag esetében a hatóanyag aránya:

25 hatóanyag/foszfátid-glicerín = 1 - 31 : 100, előnyösen 2 - 20 : 100,

a glicerín-foszfátid/hajtóanyag = 0,01 - 10 : 100, előnyösen 0,01 - 3 : 100.

30 A találmány szerinti eljárást a következő példákkal közelebbről illusztráljuk.

1. példa

35 *Beclomethason dipropionát szolubilizálása*

Összetétel:

	(a) Beclomethason dipropionát	1 mg/ml
	(b) Epikuron 200	14 mg/ml
40	(c) Propellent 11	270 mg/ml
	(d) Propellent 12	1080 mg/ml
		1365 mg/ml

45 Az (a) - (c) komponenseket 25 °C-on kb. 10 percig keverjük, majd a kapott koncentrátumot a töltésre alkalmas hőmérsékleten, általában - 60 és + 20 °C hőmérsékleten a (d) komponenssel elkeverjük.

A fenti módon eljárva stabil oldatot nyerünk.

50

2. példa

Salbutamol bázis szolubilizálása

55 Összetétel:

	(a) Salbutamol bázis	2 mg/ml
	(b) Epikuron 200	14 mg/ml
	(c) Propellent 11	339 mg/ml
60	(d) Propellent 12	1018 mg/ml
		1373 mg/ml

65 Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a szolubilizálást 30 percig 50 °C hőmérsékleten végezzük. Stabilit oldatot nyerünk.

3. példa

Atropin hidrazol-szulfid oldat

Összetétel:

(a) Atropin bázis	1 mg/ml
(b) Epikuron 200	4 mg/ml
(c) Propellent 11	110 mg/ml
(d) Propellent 12	1080 mg/ml
	1355 mg/ml

Az 1. példában leírtak szerint eljárva stabil oldatot nyertünk.

4. példa

A fentiek szerint eljárva aeroszolos készítményekhez alkalmas stabil koncentrátumot nyertünk az alábbi gyógyszer hatóanyagok alkalmazásával: prednison, betametazon acetát, betametazon valerát, betametazon dipropionát és betametazon szabad alkoholt. Az arányok minden esetben a következők:
Hatóanyag : Epikuron 200 : Propellent 11 =
= 1 : 14 : 270.

5. példa

Formoterol vegyületek szolubilizálása

Az alábbi összetételű készítményeket állítottuk elő:

(i)	Formoterol hidroklorid	0.2000 mg/ml
	Aszkorbil palmitát	0.2000 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	341.4125 mg/ml
	Propellent 12	1024.2375 mg/ml
		1368.7500 mg/ml
(ii)	Formoterol hidroklorid	0.2400 mg/ml
	Vitamin E acetát	2.7000 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	339.8400 mg/ml
	Propellent 12	1019.5200 mg/ml
		1365.0000 mg/ml
(iii)	Formoterol hidroklorid	0.1800 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0680 mg/ml
	Propellent 12	1145.0520 mg/ml
		1350.0000 mg/ml
(iv)	Formoterol bázis	0.1600 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0710 mg/ml
	Propellent 12	1145.0690 mg/ml
		1350.0000 mg/ml
(v)	Formoterol hidroklorid	0.1600 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0710 mg/ml
	Propellent 12	1145.0690 mg/ml
		1350.0000 mg/ml

(vi)	Formoterol hidroklorid	0.2400 mg/ml
	Lipoid S45 lecitin	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	202.0680 mg/ml
	Propellent 12	1019.5200 mg/ml
		1365.0000 mg/ml

(vii)	Formoterol hidroklorid	0.2400 mg/ml
	Epikuron 200	2.7000 mg/ml
	Propellent 11	340.5150 mg/ml
	Propellent 12	1021.5450 mg/ml
		1365.0000 mg/ml

A fenti készítményekhez E vitamin acetátot és aszkorbil palmitátot adagolva emulzióként. Ezek az anyagok az oldat állományaiban nem változtattak.

A készítményeket egy állítottuk elő, hogy a hatóanyagból a felületaktív anyagból a Propellent 11-ből a készítményben maradt. A készítményeket 45-50 °C hőmérsékleten, majd a kapott oldatot a 45-50 °C hőmérsékleten a megfelelő hűtőn elkevertük a Propellent 12-vel.

25

30

35

40

45

50

55

60

6. példa

A fentiekhez hasonlóan eljár a különböző készítményeket állítottunk elő a következő hatóanyagok alkalmazásával: Diazepam, Lorazepam, Propranolol hidroklorid, Hidrocortizon, Fludocinolon acetamid, Triamcinolon acetamid.

A készítményekben a hatóanyag : Lipoid S100 : Propellent 11 aránya 1 : 7 : 135 volt. Minden esetben állítottuk elő oldatot nyertünk.

Az összehasonlító készítményekben, amelyeknél nem alkalmaztuk Lipoid S100-at, a hatóanyag szuszpenzióban maradt.

7. példa

Formoterol hidroklorid szolubilizálása

1 : 7 : 135 arányban a formoterol hidroklorid, a Lipoid S100 és Propellent 11 arányával állítottuk elő készítményeket. Az összehasonlító készítmény Lipoid S100-at nem tartalmaz. Mindkét esetben 50 °C hőmérsékleten, majd a kapott oldatot a 45-50 °C hőmérsékleten a megfelelő hűtőn elkevertük a Propellent 12-vel.

A készítményeket egy állítottuk elő, hogy a hatóanyagból a felületaktív anyagból a Propellent 11-ből a készítményben maradt.

8. példa

Diazepam tartalmú aeroszolos készítmény

A következő összetételű készítményeket állítottuk elő:

(a)	Diazepam	20 mg/ml
	Lipoid S100	7 mg/ml
	Propellent 11	370,5 mg/ml 30 %
	Propellent 12	864,5 mg/ml 70 %
		<u>1262,0 mg/ml</u>

(b)	Diazepam	20 mg/ml
	Lipoid S100	7 mg/ml
	Propellent 11	264,3 mg/ml 30 %
	DME	616,7 mg/ml 70 %

A készítmények mindegyike stabil oldatot eredményezett.

9. példa

Propellent 113 és 115 alkalmazása
szolubilizált készítményeknél

A következő összetételű készítményeket állítottuk elő:

Lorazepam	1.87 mg/ml
Lipoid S100	13.09 mg/ml
Propellent 113	252.59 mg/ml
Propellent 115	126.29 mg/ml
Propellent 22	884.06 mg/ml
	<u>1277,90 mg/ml</u>

A Lorazepam-ból, Lipoid S100-ból és Propellent 113-ból 50 °C-on 10 perces kezeléssel koncentrátumot nyertünk, majd ehhez adagoltunk a Propellent 115-öt és Propellent 22-öt. Ily módon stabil oldatot nyertünk.

10. példa

Propellent 500 (azectrop) alkalmazása
szolubilizált készítményeknél

A következő készítményt állítottuk elő:

Propranolol HCl	3.02 mg/ml
Lipoid S100	21.14 mg/ml
Propellent 11	407.65 mg/ml
Propellent 500	951.19 mg/ml
	<u>1383,00 mg/ml</u>

A kapott készítmény stabil oldat.

11. példa

Bitolterol mezilát szolubilizálása

Összetétel:

5	Bitolterol mezilát	4,000 mg/ml	8,000 mg/ml
	Lipoid S100	10,000 mg/ml	20,000 mg/ml
10	Propellent 11	201,300 mg/ml	199,200 mg/ml
	Propellent 12	1140,700 mg/ml	199,200 mg/ml
		<u>1356,000 mg/ml</u>	<u>1356,000 mg/ml</u>

15 A szolubilizálás a Propellent 11 (lecitin) hatóanyag-rendszerben könnyen végbemegy szobahőmérsékleten és stabil oldatot nyerünk. Még -60 °C-on is, így a nyomás alatti töltést ezen a hőmérsékleten könnyen elvégezhetjük.

12. példa

Lacicorton szolubilizálása

Összetétel:

	(a) mg/ml	(b) mg/ml
30	Lacicorton 2,00	5,00
	Lipoid S100 7,00	14,00
	Propellent 11 271,20	408,60
	Propellent 12 1084,80	953,40
	<u>1365,00</u>	<u>1381,00</u>

35 A szolubilizálás a Propellent 11 (lecitin) hatóanyag-rendszerben szobahőmérsékleten könnyen végbemegy. Az (a) rendszer -60 °C-ig, a (b) rendszer -50 °C-ig stabil, így a nyomás alatti töltéshez szükséges hideg eljárással való töltés megvalósítható.

45

13. példa

Glicerol foszfatidek alkalmazása

Az alábbi összetételű készítményeket állítottuk elő:

50	Beclometazon dipropionát	1 tömegrész
	Foszfátidil szerin	14 tömegrész
	Propellent 11	270 tömegrész
55	Beclometazon dipropionát	1 tömegrész
	Foszfátidil etanolamin	14 tömegrész
	Propellent 11	270 tömegrész
60	Salbutamol bázis	1 tömegrész
	Foszfátidil szerint	14 tömegrész
	Propellent 11	270 tömegrész

10. Az 1-7. igénypontok szerinti eljárás, *azzal jellemézve*, hogy hatóanyagként diazepámot, lorazepámot, propranolol-hidrokloridot, hidrokortisont,

fluocinolon-acetonidot, triamcinolon-acetonidot, xilometazolin-hidrokloridot, bitolterol-mezilátot vagy lacicortont alkalmazunk.

Rajz nélkül

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox